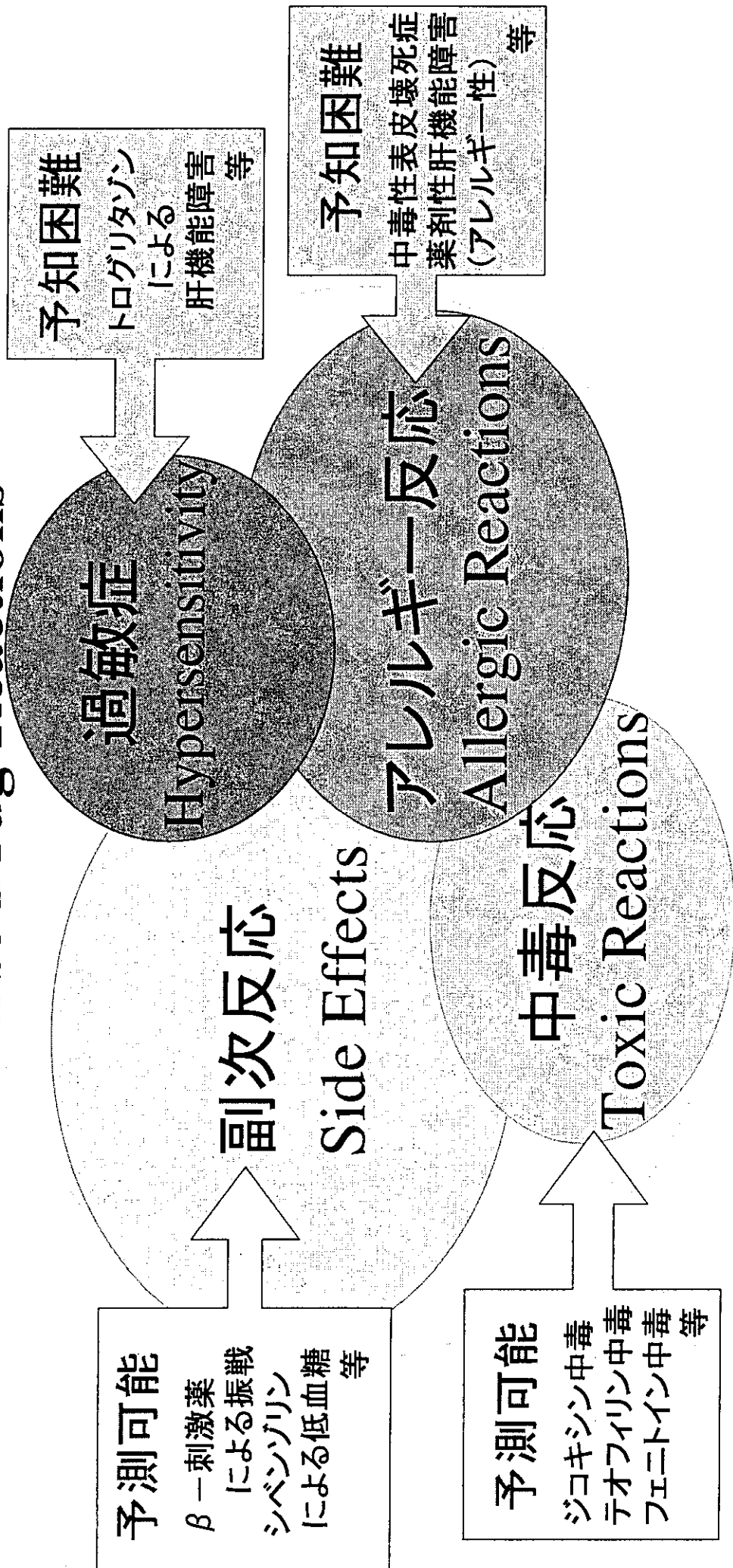
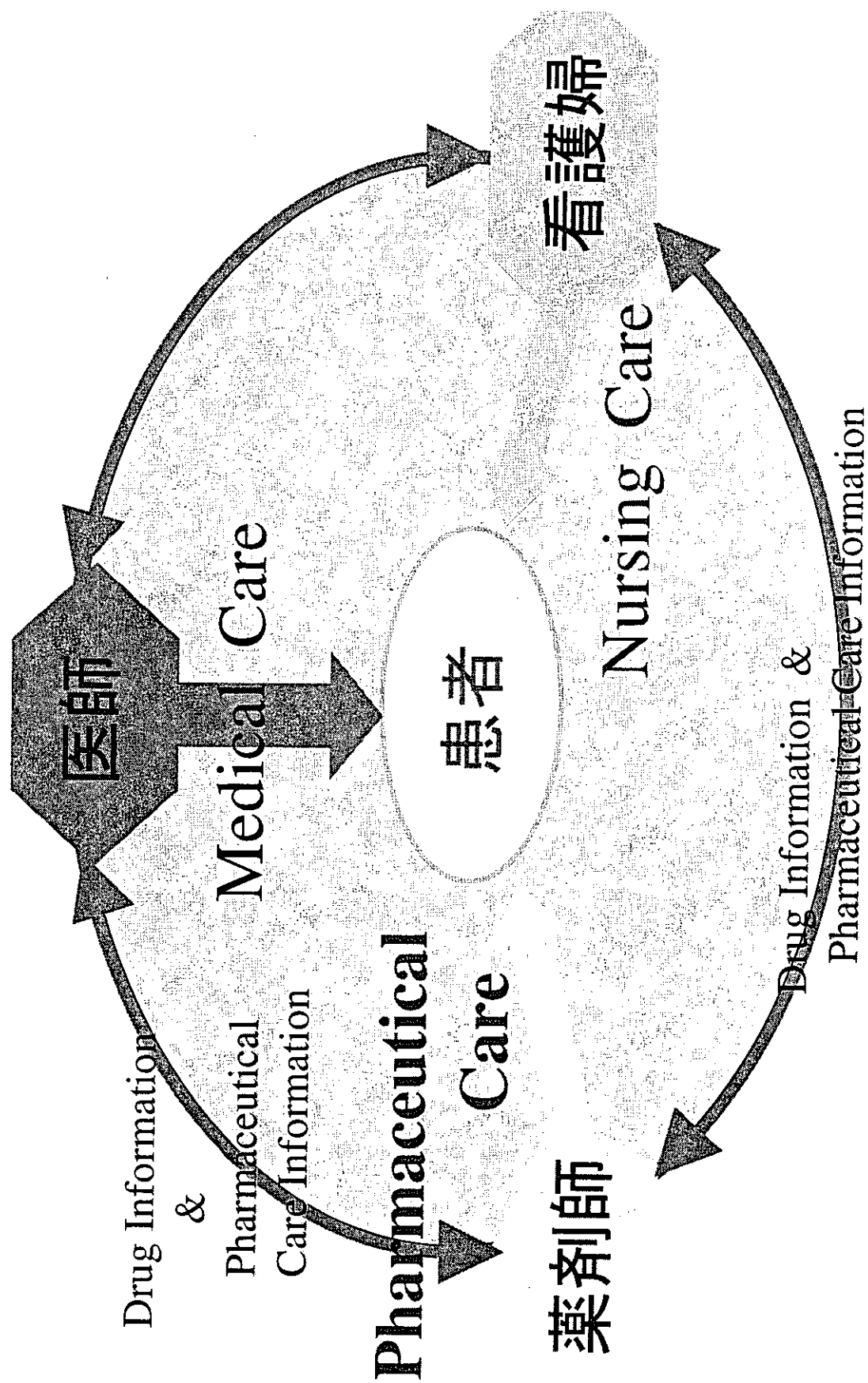


Adverse Drug Reactions

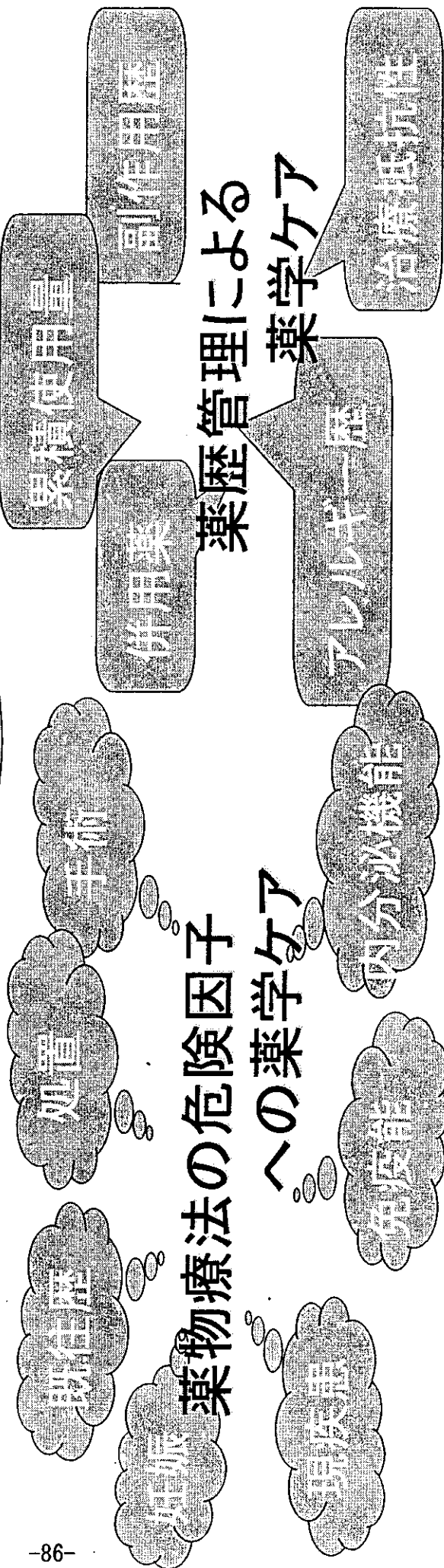
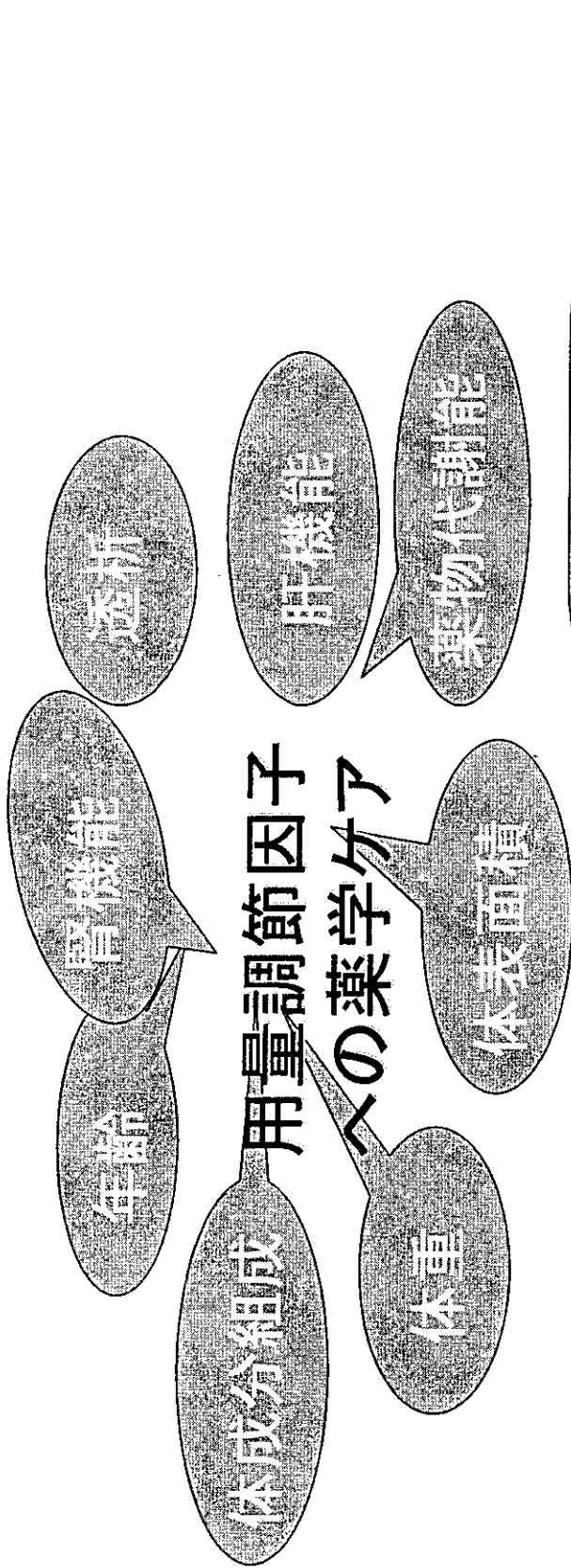


薬物有害反応とその予測性

薬物療法自体の安全性向上への薬学的ケア



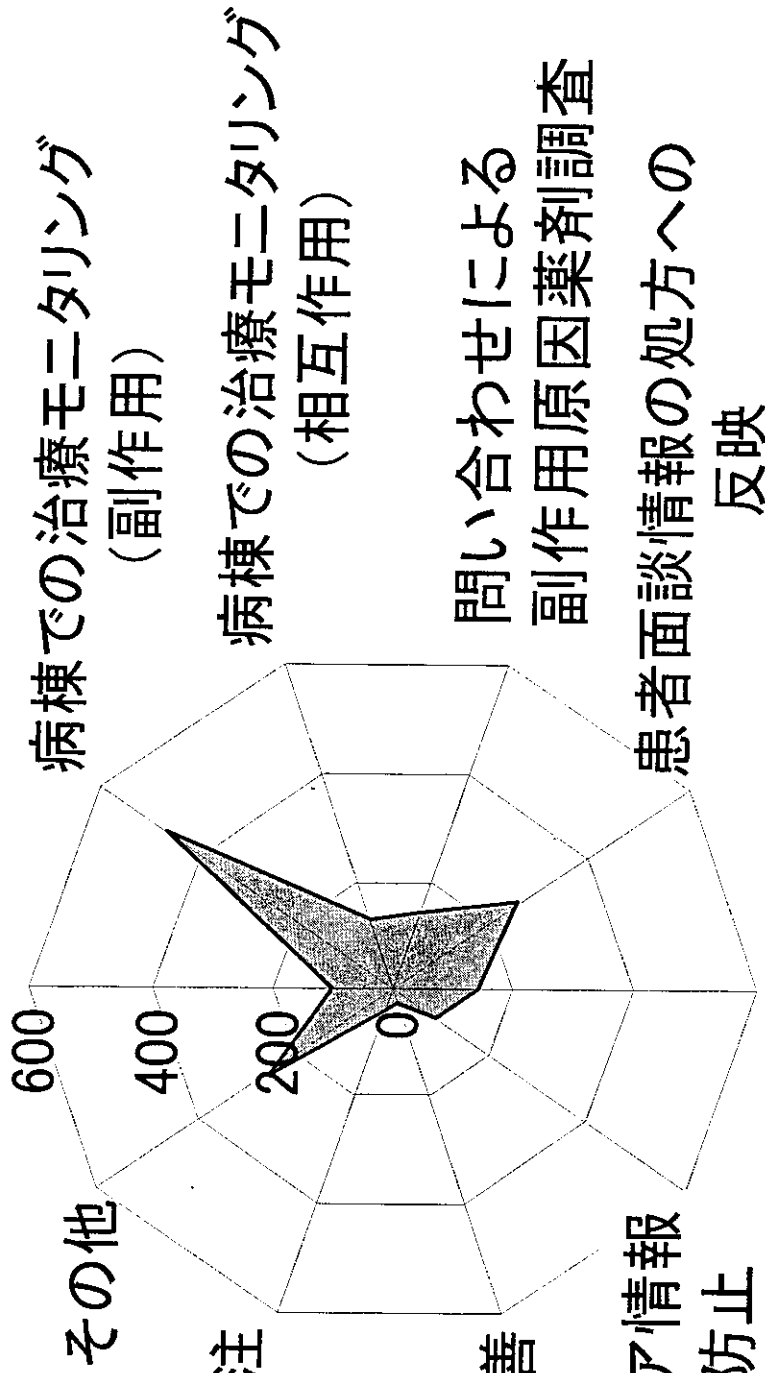
チーム医療における薬剤師の役割



薬歴管理による薬学分ア

プレアポイドの着眼点

患者への安全性情報提供



注射薬配合変化の回避、注射速度適正化

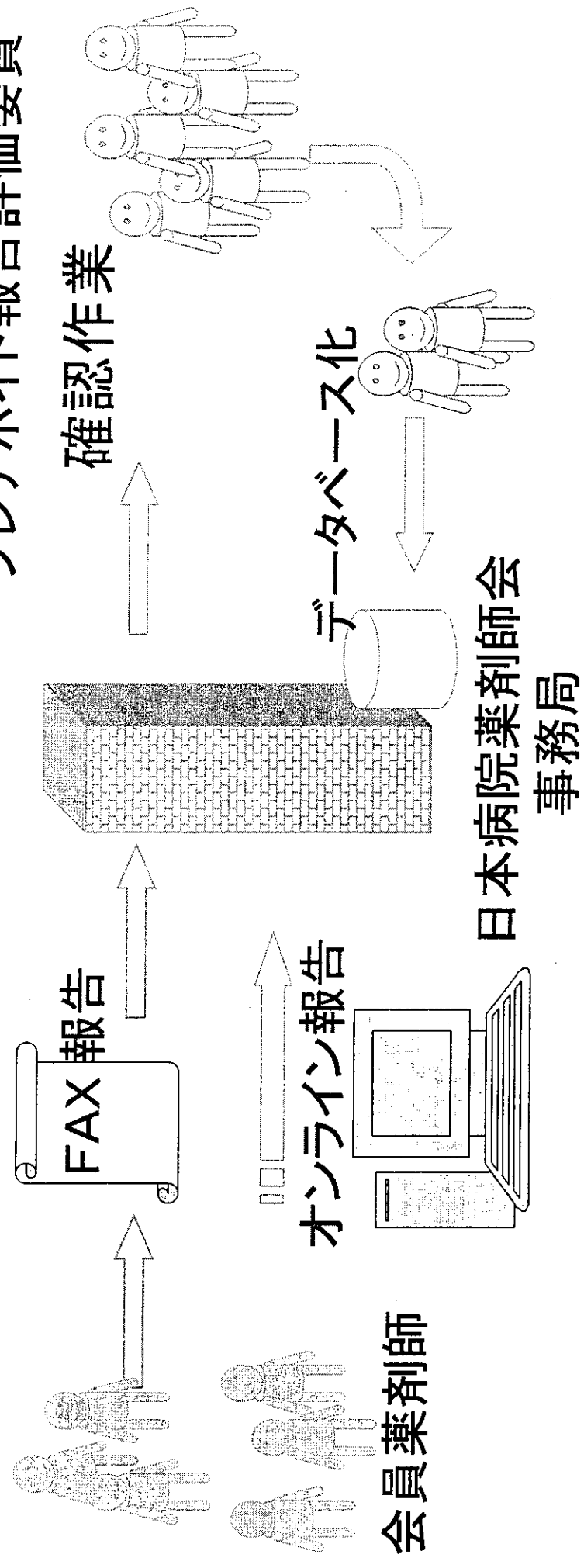
服薬コンプライアンス改善

薬歴管理・患者ケア情報に基づく重複投与防止

TDM、腎機能、肝機能による処方支援

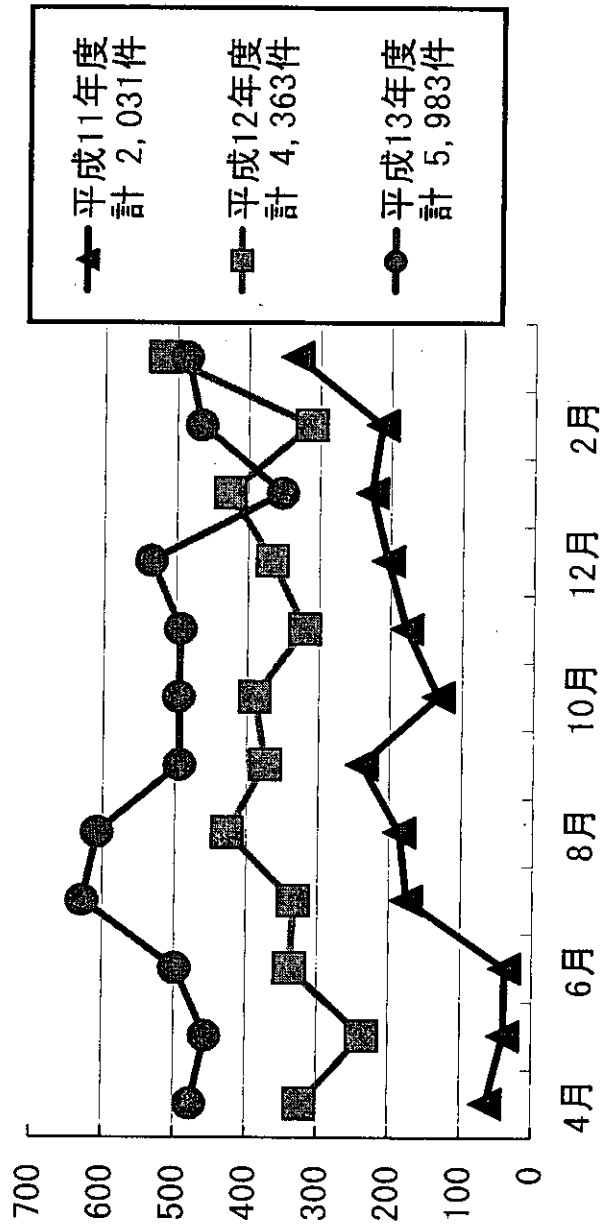
プレアボイド報告の手法別件数

プレアポイド報告評価委員



プレアポイド報告の収集システム

プレアポイド報告件数の推移



3. 医薬品卸が中心となったイベントの収集

3-1. 株式会社クラヤ三星堂が中心となったイベント収集

1) 沿革と目的

当社がPMS(市販後調査)に関する組織を設置したのは、医薬品の適正使用を推進する重要性を、医療現場や行政で広く認識され始めた1994年である。当時の副作用報告制度の中で、企業報告は年間約13000件であったがモニター報告制度による報告数は年間1700件にも満たない時期でもあった。

この年の改定GPMSP (Good Post Marketing Severance Practice : 医薬品の市販後調査の実施基準)において、市販後調査を販売業者等に委託できる旨が記されました。

その中に、PMS (Post Marketing Severance)業務は製造業者に課せられた義務であるが、医薬品卸にも薬事法第77条の3に、努力義務があることがうたわれています。

1994年当時は医薬分業推進が叫ばれた時でもあり、いずれ医療機関や薬局への情報収集・提供で医薬品製造業者のMRだけではなく、医薬品卸のMSの協力が不可欠になるであろうことを予測していた。そこで、最も重要なことは医薬品流通業として、納品した商品に責任をもち、患者への治療貢献にどう関与すべきかという命題のもとに副作用(イベント)収集業務をスタートさせた。

医薬品卸で始めてPMS業務を行うということから、当時の厚生省薬務局安全課(現厚生労働省医薬局安全対策課)と相談し、特にMS、管理薬剤師への研修の徹底と、(情報の担歩として)結果を記録に残すこと、守秘義務の遵守等の指導を受け、半年間の社内研修後、同年12月から収集を開始した。

2) 情報収集の流れの概要

イベント収集時にMSが記入する用紙を「クラヤ三星堂ドラックイベ

ントメモ(Kuraya Sanseido Drug Event Memo)」の頭文字を取り「KSDEM」と称し、被疑薬、併用薬、原疾患、副作用症状、イベント発生日、重篤度、処置、転帰、性別、年齢等、メーカーの副作用連絡表とほぼ同じ様式にしている。

MSが医療機関への日々の訪問の中で収集した副作用等のイベントをKSDEM用紙に記入し、内容チェックを兼ね、できる限り情報を提供していただいた医療関係者からKSDEM用紙への印またはサインを貰っている。

その後、当該医薬品を販売しているメーカーのMRへKSDEM用紙の内容を連絡するとともに、各営業所の管理薬剤師がKSDEM用紙の内容をチェックし、PMSグループにFAXで報告する。PMSグループでは送られたKSDEM情報をメーカーに連絡するとともに、KSDEM用紙に記入された医療機関からの質問に対して、PMSグループで独自に調査のうえ、MSを通じて必要な資料を、日頃の診療に少しでも役に立つよう医療機関にフィードバックしている。資料にKSDEMの概要を示す。

3) KSDEM全体としての概要報告

ここでは、1995年1月のKSDEM開始から2002年3月までに収集された事例に基づいた概要報告を行います。

この期間にKSDEMに参加した施設数は7996軒、情報の収集源を施設別に見ると、開業医と薬局で90%を占めています。このことはメーカーMRによる訪問頻度の実態を反映していると思われ、卸が開業医や薬局の先生方の情報アンテナとしての役割を担っているといえます。

KSDEMが対象とする医薬品は、他の卸による納入分を含め全ての医療用医薬品です。副作用(イベント)など安全性に関する症例だけでなく、著効や無効といった有効性に関する症例も収集しています。この期間に収集された事例の内訳は、有

効性が55.0%（9607例）、安全性すなわち副作用と疑われるイベントが45.0%（7848例）でした。

副作用（イベント）報告の内訳としては、まず、報告症例数の内訳は、開業医が3804症例、薬局が3509症例であった。報告総数7848症例のうち、開業医と薬局で全体の9割強と、大半を占めています。また、最近では薬局の先生からの報告が急増しています。これはかかりつけ薬局として患者さんの信頼が高まっていることの裏付けであり、今後さらに情報源としての重要性を増すと思われま

す。被疑薬の薬効分類からみても、循環器官用薬、消化器官用薬、アレルギー用薬、呼吸器官用薬等においては、KSDMによる報告割合は、主に病院を情報源としていた「厚生省副作用モニター制度」（1997年撤廃）の2倍以上あり、開業医での使用頻度の高い薬剤の報告割合が高いことがわかります。

副作用（イベント）として報告された症状は、1位発疹、2位悪心、以下下痢、頭痛、めまい感、浮腫、咳嗽、湿疹、そう痒、口渇となっている。

副作用（イベント）として報告された症状のうち、添付文書に記載されていた副作用（イベント）は66.5%、添付文書に記載されていない、いわゆる未知の副作用（イベント）は33.5%であった。このように、KSDMへの報告を頂いた時点における、被疑薬の添付文書「使用上の注意」への記載状況をみると、記載のない未知の副作用（イベント）が3分の1を占めています。また、その未知の副作用イベントの重篤度は、約半数が軽微であるものの、約4分の1が中等度以上となっています。

また、今回の事業のイベント収集対象であるHMG-C_oA還元酵素阻害剤に関する副作用（イベント）報告の傾向としては、どの薬剤にも見られる消化器障害、皮膚障害に関するイベントのほか、HMG-C_oA還元酵素阻害剤で特に注意を要する肝障害や、横紋筋融解症など筋骨

格系のイベントも多く報告されています。その他のイベントとしては、浮腫（顔面浮腫を含む）、脱毛、味覚異常、耳鳴などが複数見受けられます。

さて、このように副作用（イベント）を収集し、収集時点では未知の（添付文書に記載が無い）副作用（イベント）が、その後の添付文書改定により、副作用として記載された品目数を見た。その結果、副作用（イベント）として収集した症状が、その後の添付文書改定で、副作用として記載されていた品目が178品目あった。また、そのうちの7品目は、重大な副作用項目への追加記載であった。

178品目の約半数は、発売後5年以内の商品であり、それらを考え合わせると、KSDMにより、未知の副作用を検出しているとも考えられる。

4) 薬局からの報告に焦点を当てたKSDMの概要報告

ここでは、本年度（2001年4月から2002年3月）にKSDMで収集された事例に基づいた概要報告を行います。

この期間にKSDMによって収集された事例の内訳は1770例、有効性が23.2%（411例）、安全性すなわち副作用と疑われるイベントが76.8%（1359例）でした。医療機関等を含めた全体でみた場合の事例の内訳は、有効性が55.0%、安全性すなわち副作用と疑われるイベントが45.0%であったことを考えると、薬局においては、安全性に関するイベントが主に収集されています。これは、薬局の機能を考える上でも、妥当な結果であると考えられます。

さて、被疑薬の薬効分類は、薬局からの報告の場合でも、全体の場合と同様に、循環器官用薬、消化器官用薬、アレルギー用薬、呼吸器官用薬等においては、KSDMによる報告割合は、主に病院を情報源としていた「厚生省副作用モニター制度」（1997年撤廃）の2倍以上

ありました。

薬局において副作用を疑った薬物数別の報告件数は、1剤とするものが82.6%と大半を占めていた。一般名別の報告件数では、1位：ベシル酸アムロピジン、2位：プラバスタチンナトリウム、以下、ロキソプロフェンナトリウム、アトルバスタチンカルシウムと続きます。

薬局から副作用（イベント）として報告された症状は、1位：発疹、2位：嘔気・悪心以下、下痢、そう痒、眠気、浮腫、頭痛、めまい感、湿疹、味覚異常となっている。

ここで、この副作用（イベント）の重篤度をみると、約半数が軽微である反面、約4分の1が中等度以上となっています。

さて、薬局から副作用（イベント）として報告された症状のうち、添付文書に記載されていた副作用（イベント）は60.5%、添付文書に記載されていない、いわゆる未知の副作用（イベント）は39.5%であった。このように、KSDEMへの報告を頂いた時点における、被疑薬の添付文書「使用上の注意」への記載状況をみると、記載のない未知の副作用（イベント）が約4割を占めています。また、その未知の副作用イベントの重篤度は、約半数が軽微であるものの、約19%が中等度以上となっています。

最後に、今回の事業のイベント収集対象であるHMG-COA還元酵素阻害剤に関する副作用（イベント）報告は、3年間を通じて、325例でした。報告された薬剤は、多い順に、メバロチン、リピトール、リポバス、セルタ、バイコール、ローコールであった。その報告の傾向としては、どの薬剤にも見られる消化器障害、皮膚障害に関するイベントのほか、HMG-COA還元酵素阻害剤で特に注意を要する肝障害や、横紋筋融解症など筋骨格系のイベントも多く報告されています。その他のイベントとしては、浮腫（顔面浮腫を含む）、脱毛、味覚異常、耳鳴などが複数見受けられます。

5) 実施状況

本厚生科学研究に対しては、1999年の研究班発足当時より、メンバーとして医薬品卸の立場で薬局からのイベント収集に積極的に参加してきた。

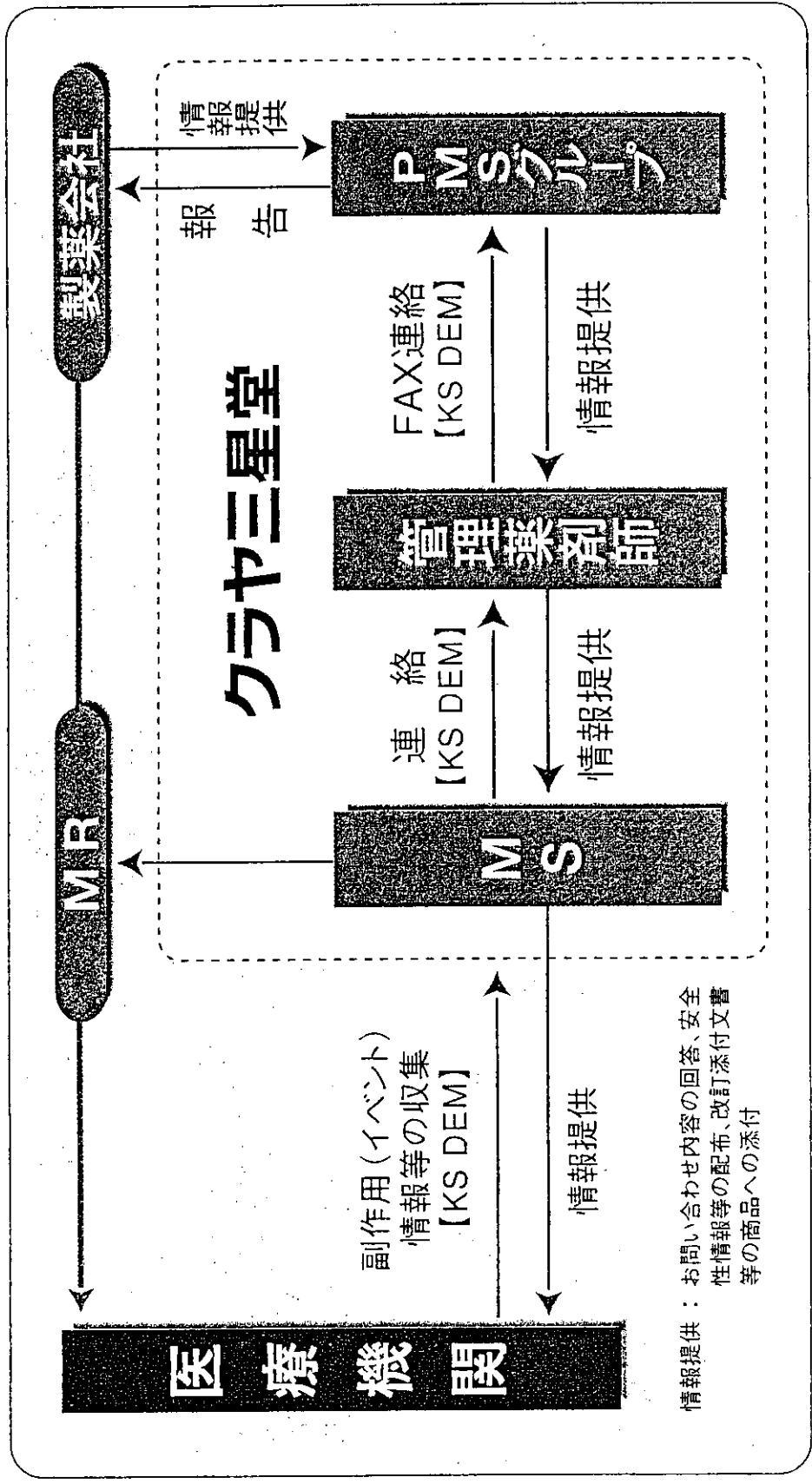
KSDEM全体として1037の薬局が参加し、その中から今回の収集テーマのHMG-COA還元酵素阻害剤に関するイベントは、1999年4月～2002年3月迄で325例報告され、概ね処方頻度に応じた薬剤別報告件数になった。HMG-COA還元酵素阻害剤の系統別副作用は、骨格筋、消化器、皮膚の報告が多く、その中で、横紋筋融解症及びその初期症状の筋痛、CPK増加、脱力感、四肢のしびれ、茶褐色尿等のイベントも報告されている。

また、尿の変化についてのイベントはH13年度だけで114例の報告があり、それぞれ着色尿、頻尿、排尿障害、尿酸値上昇で7割弱を占めるが他14項目と幅広い報告があった。

得られたイベントの詳細な検討については「C. 研究結果及び考察」に後述する。

資料 7
クラヤ三星堂で実施した
本研究に関する書類

クラヤ三星堂における副作用情報等の収集と提供の模式図



(薬事情報-D-1001)
PMSグループ 行



KurayaSanseido
Drug Event Memo (副作用)

所課長	管 理 薬剤師	記入者

記入日(西暦)	年 月 日		
所課名	所課 CODE	記入者氏名	社員 CODE
フリガナ	フリガナ	印・サイン	
施設名	医師等氏名		
科 名	得意先コード (ADAM・TRION)	職種	医師・歯科医師・薬剤師
調剤薬局から情報を得た場合 処方医師への連絡 1.連絡済 処方元名 () 2.未連絡			

患者イニシャル	姓 名	1.男 2.女	年齢	歳	現在治療中の病名
被疑薬	メーカー名	規格	1日量	使用期間	添・文年月 ○×
併用薬	メーカー名	規格	1日量	使用期間	添・文年月 ○×

*併用薬が無い場合には「なし」と記入。

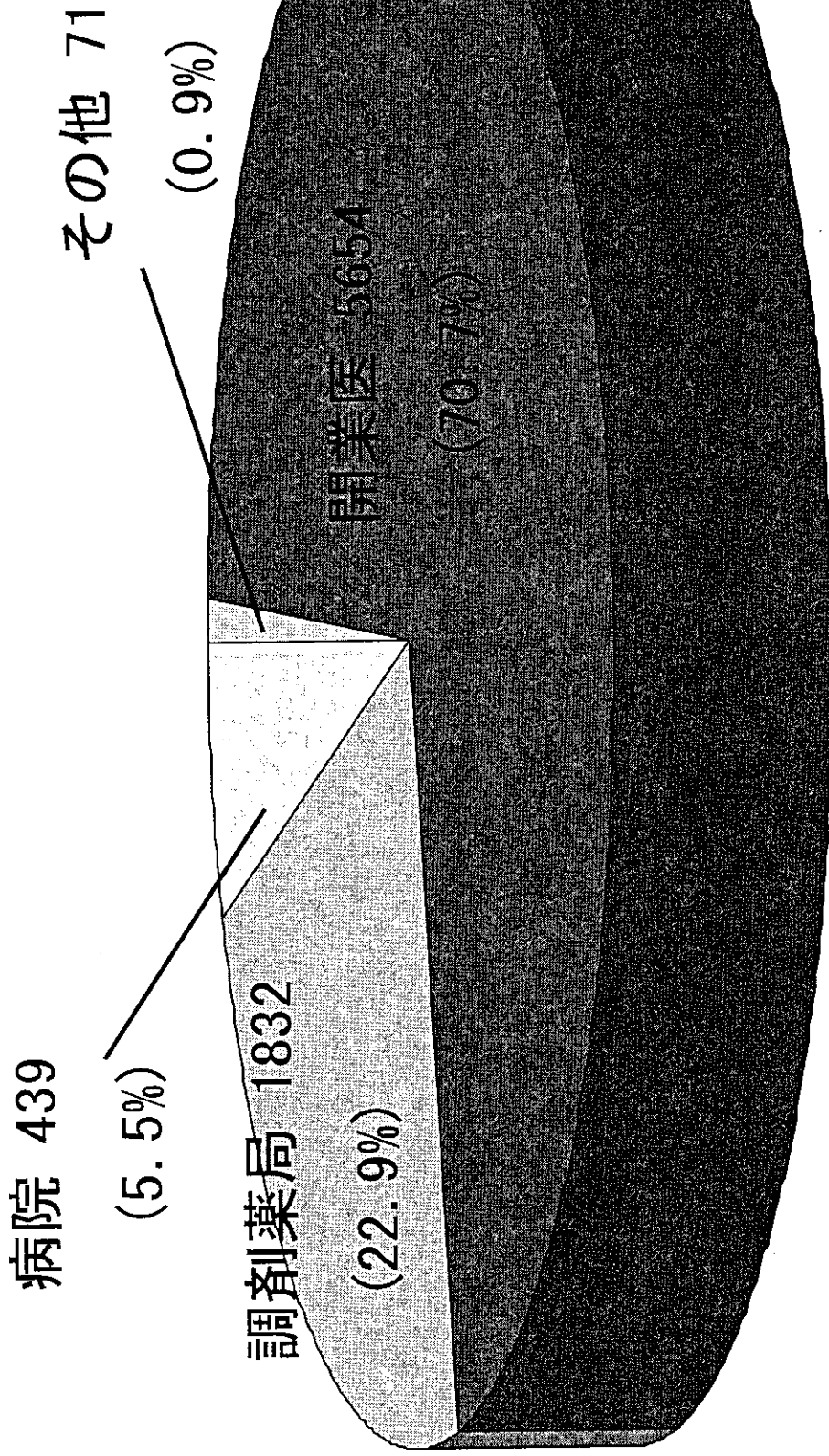
[副作用症状]	副作用の重篤度 (担当医等の判断)	1.軽微 2.中等度 3.重篤
	処 置 等	1.投薬中止(他剤への変更を含む) 2.減量 3.継続投与 4.その他 ()
	入院	1.入院 2.入院期間延長
イベント発生日	年 月 日	転帰 1.回復 2.やや回復 3.未回復 4.後遺症あり 5.死亡 6.不明

<質問事項> *調査が必要な際は、質問内容を記入。(イベントの詳細記入も可)
(別紙 枚)

(注)記入する際には黒又は青のボールペン・インクを使用し、記入を誤った際には二重線で消し、訂正印を押して下さい。(修正液使用不可)

KSDEM 受付日	年 月 日	KSDEM 症例 No.	-	入力者
-----------	-------	--------------	---	-----

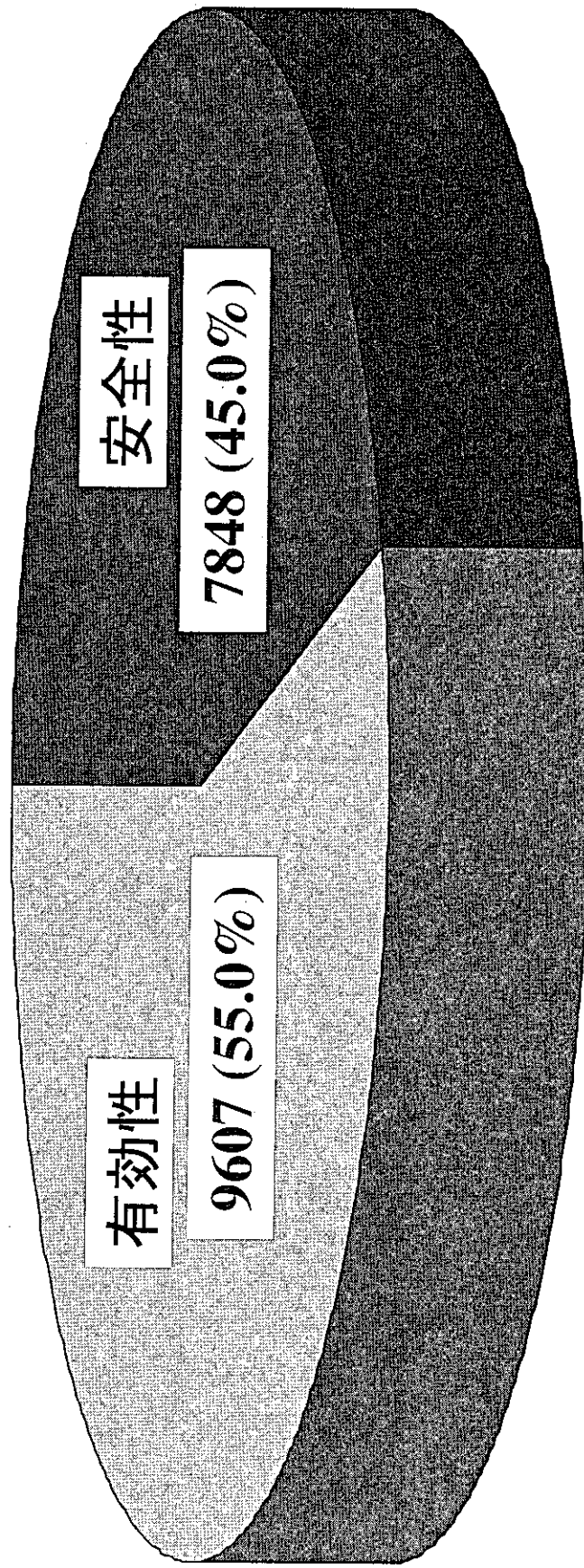
施設別KSDEM報告施設数



(n=7996)

‘95.01~’02.03

KSDEM(有効性・安全性)の内訳

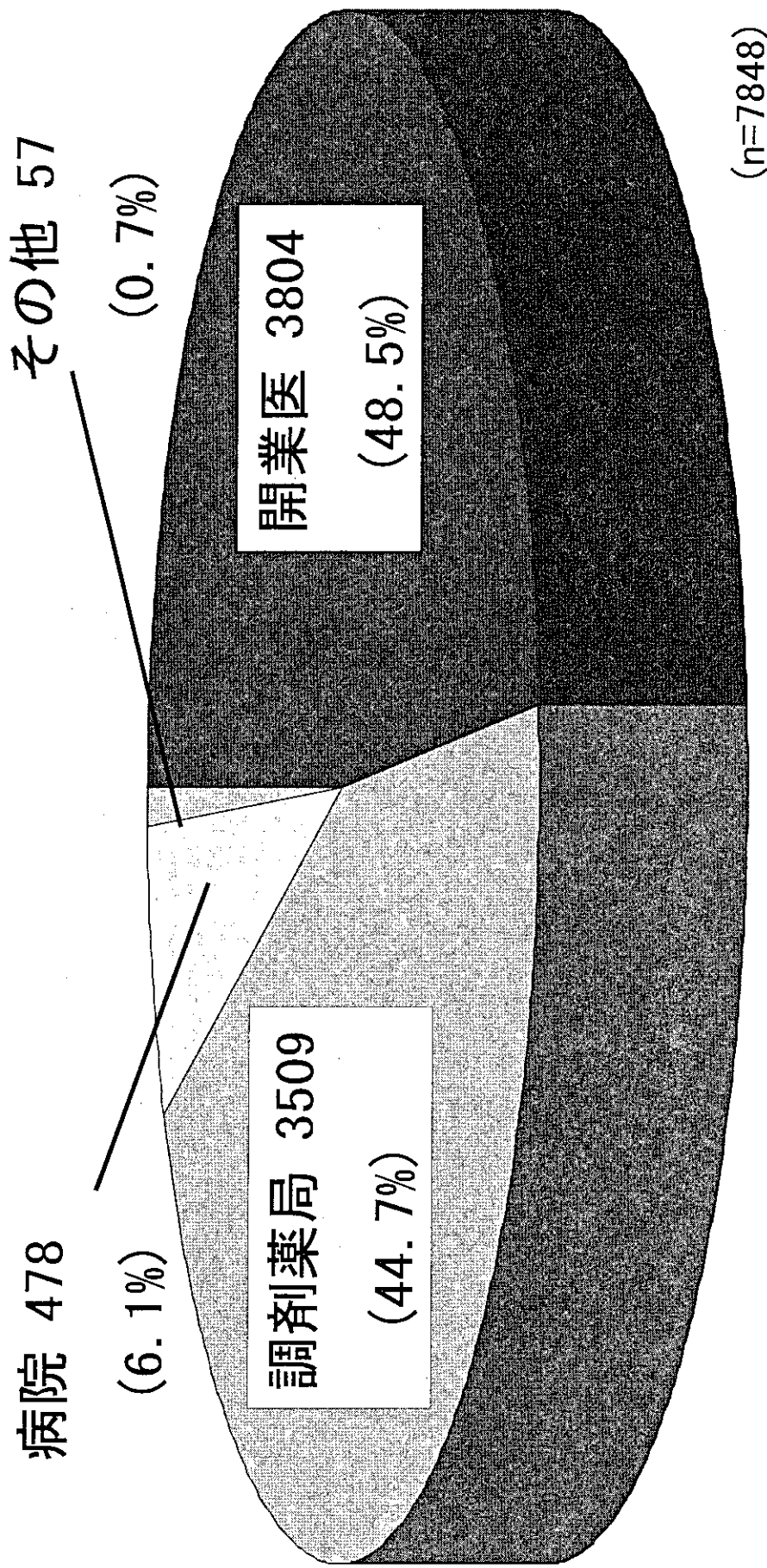


有効性 : 著効例・無効例
安全性 : 副作用報告(イベント)

(n=17455)

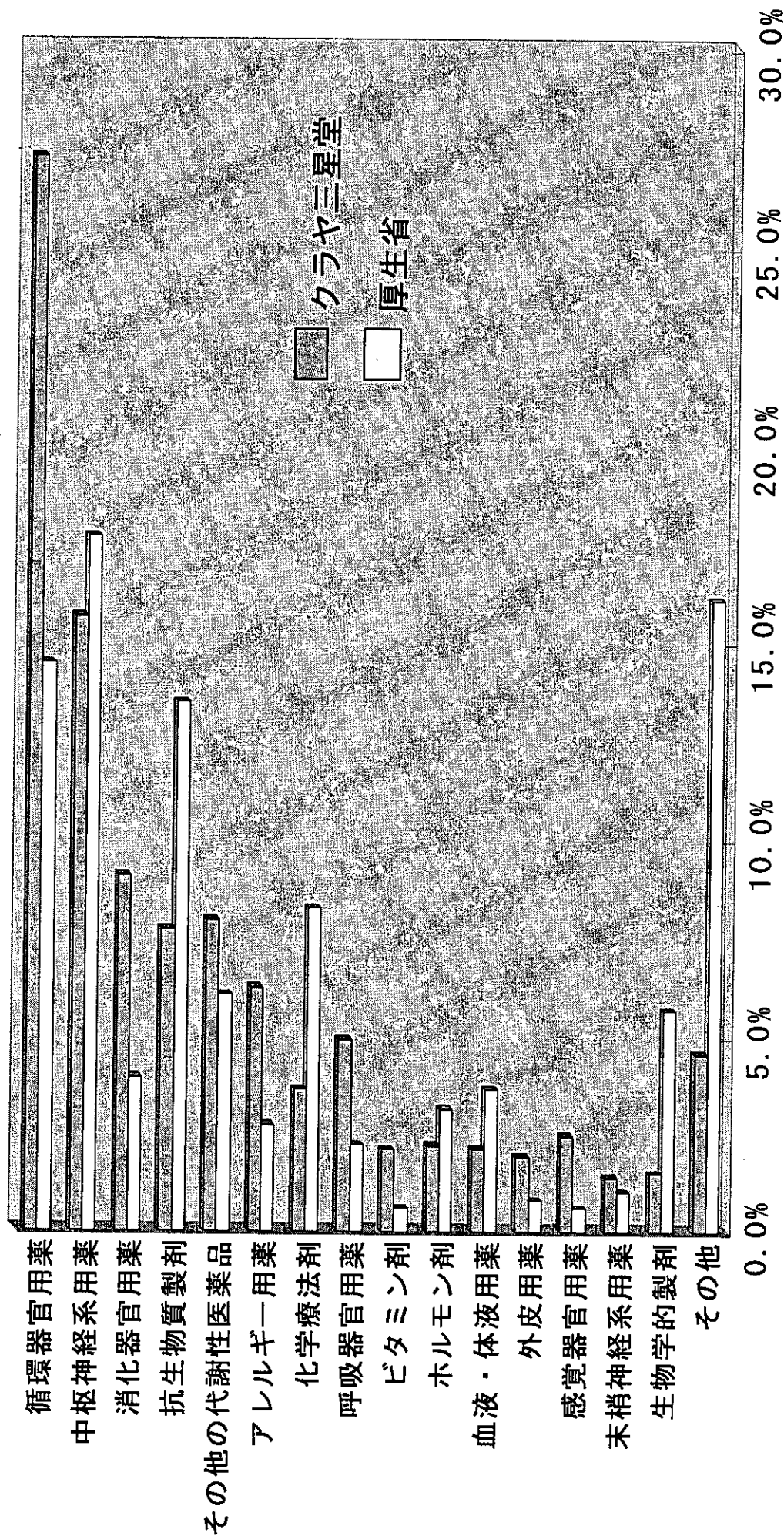
‘95.1~’02.3

施設別KSDEM副作用(イベント)報告例数



‘95.1~’02.03

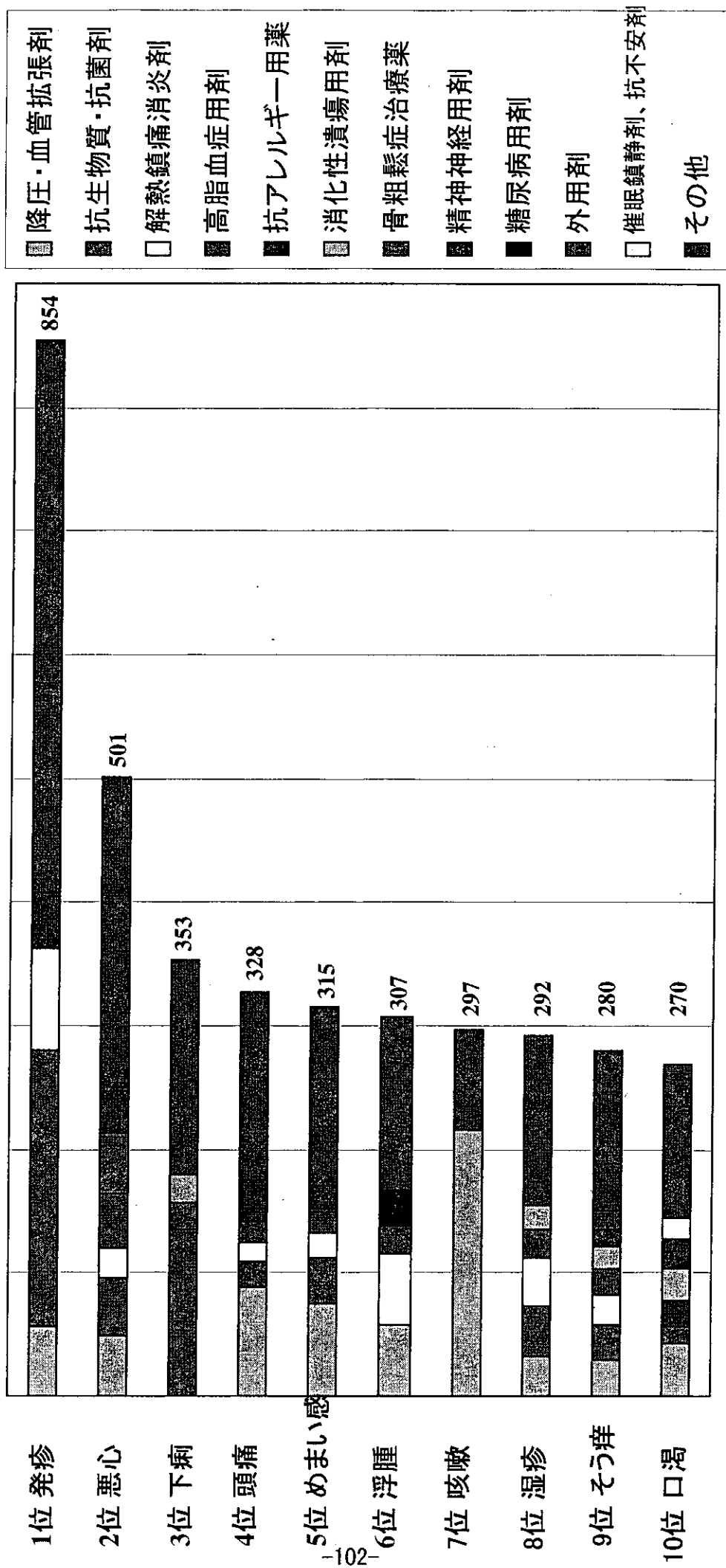
被疑薬の薬効分類別内訳



クラヤ三星堂：K S D E M '95.1~'02.03 (n=10755)

厚生省：副作用モニター報告'94.4~'95.3 (n=2425)

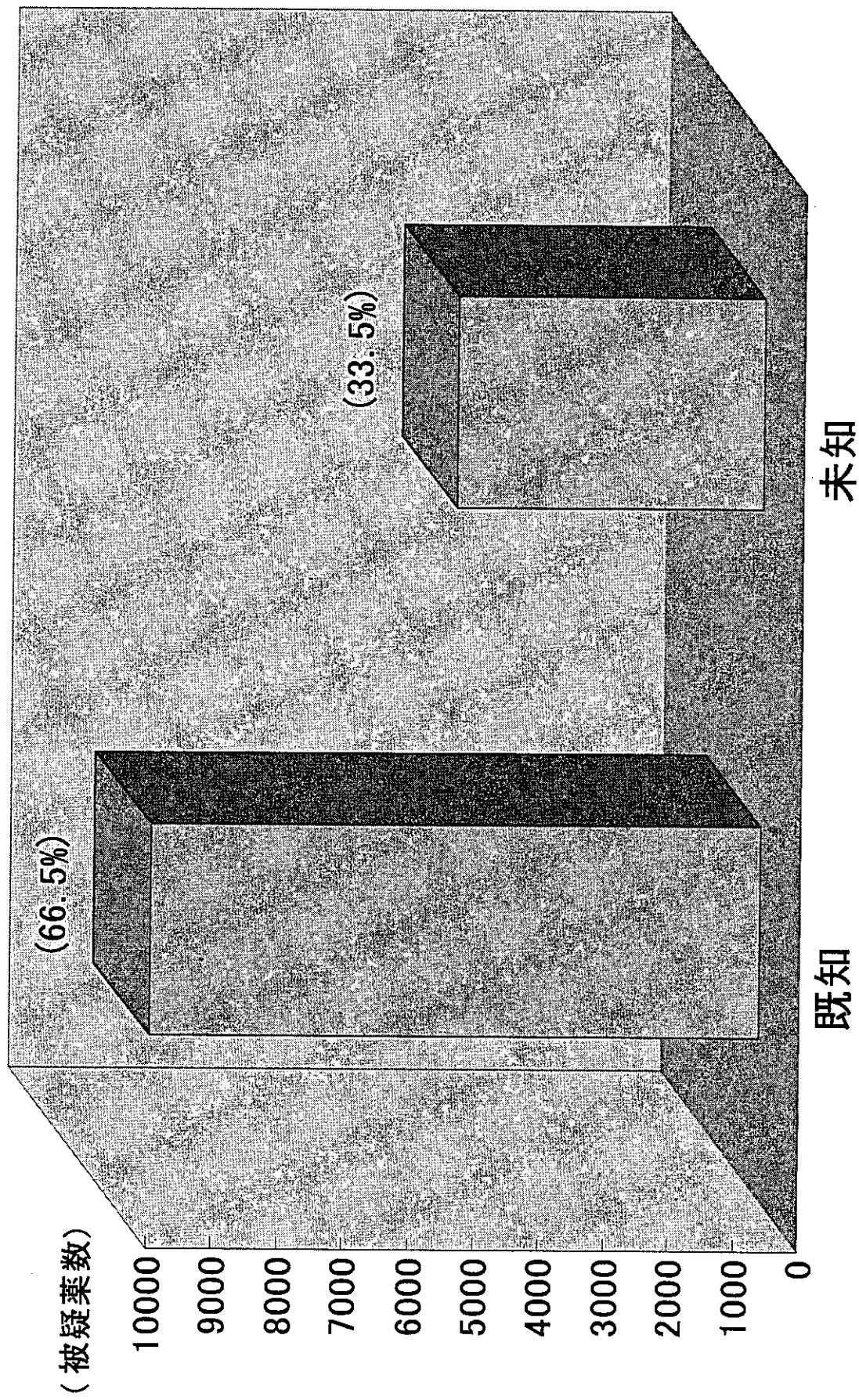
報告された副作用(イベント)の症状



0 100 200 300 400 500 600 700 800 900

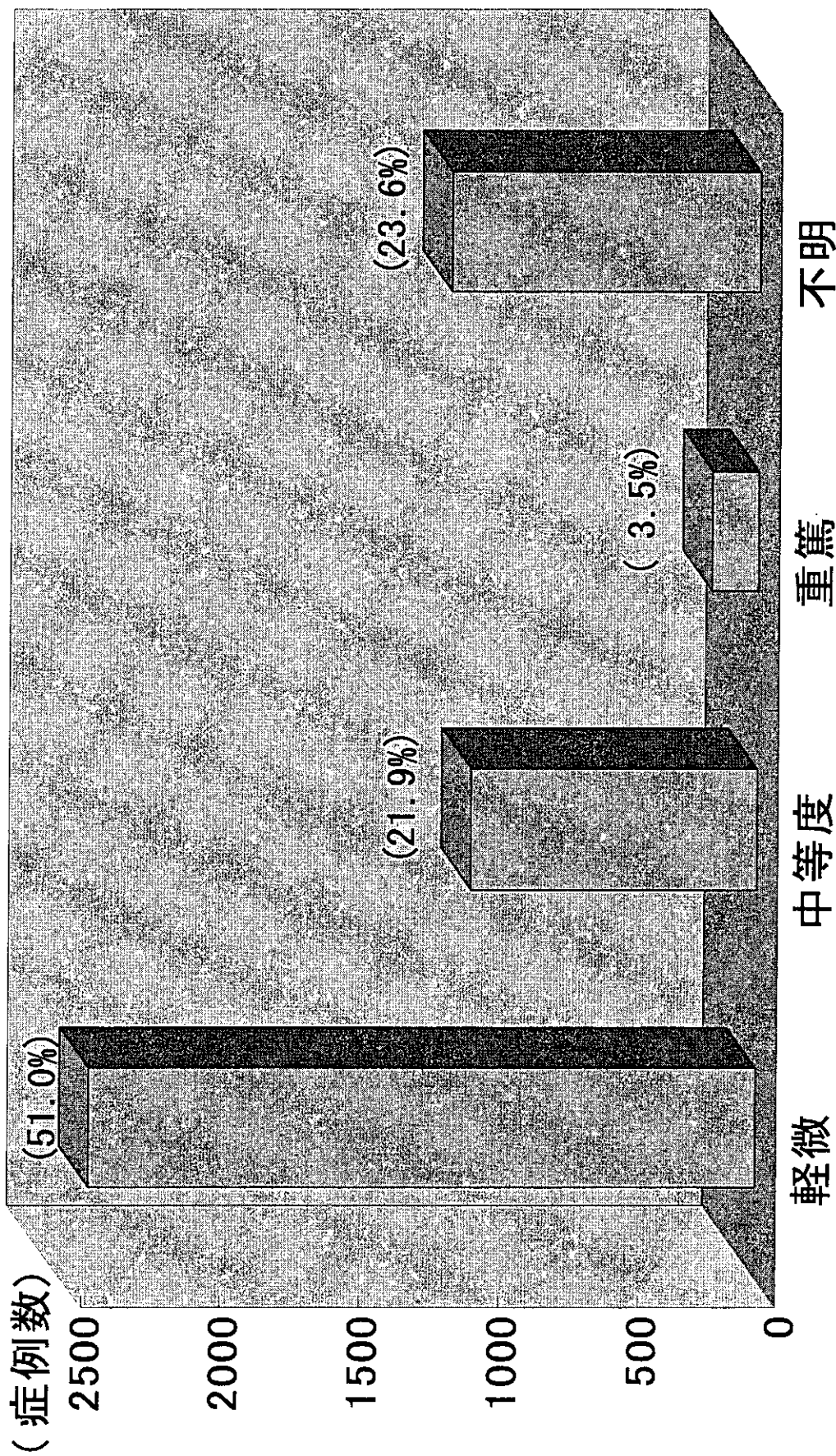
‘95.01~’02.03 (n=14040)

副作用(イベント)報告の添付文書記載状況



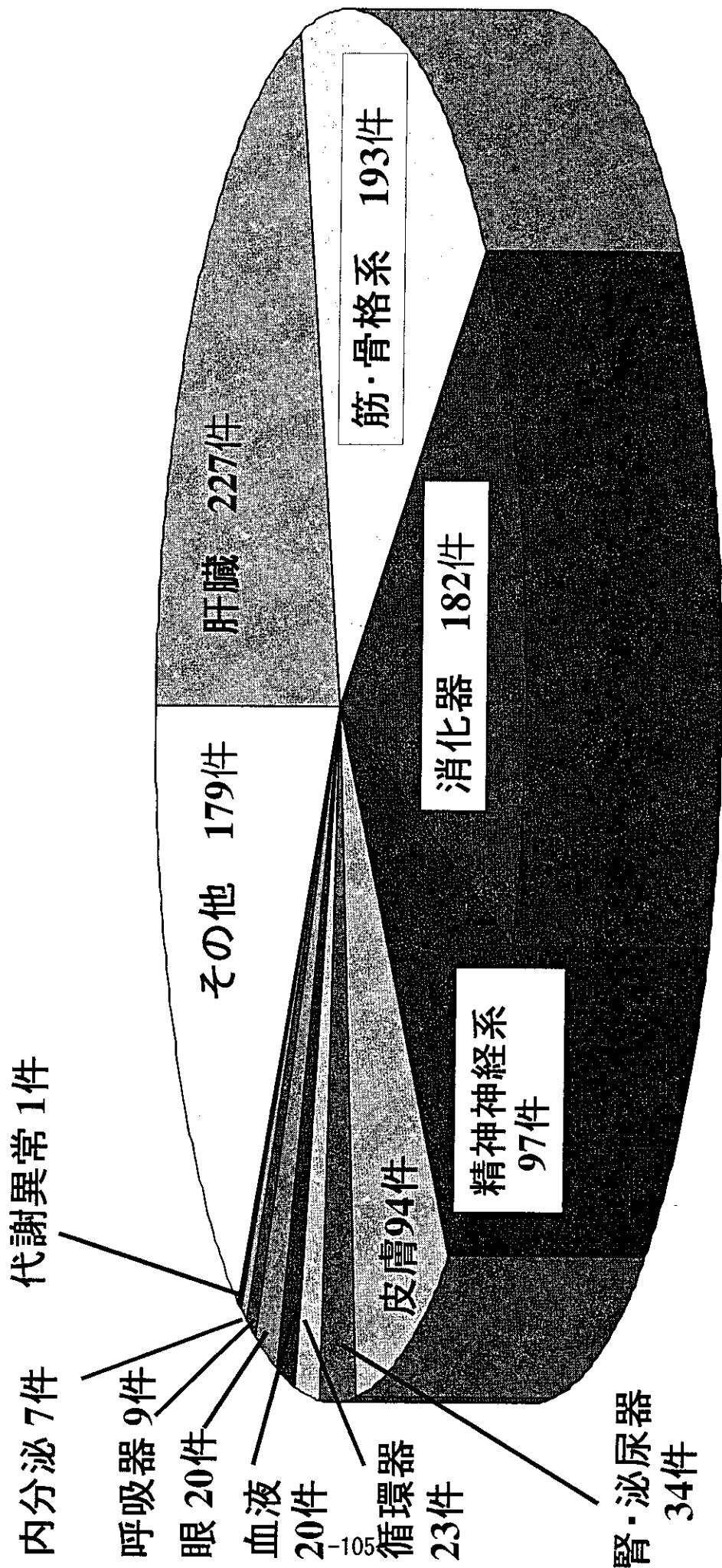
未知
'95.1~'02.03 (n=14040)

未知の副作用(イベント)報告の重篤度



‘95.1~‘02.03 (n=4700)

HMG-CoA還元酵素阻害剤に関する副作用(イベント)の傾向



‘02.04~’02.09 (n=1086)